


Acetylsalicylic acid derivatives for controlling states of inflammation and pain and for the prophylaxis and therapy of thrombosis

Patent number: DE4333794
Publication date: 1995-04-06
Inventor: WEISCHER CARL HEINRICH DR [DE]; OESTREICH WOLFGANG DR [DE]
Applicant: WEISCHER CARL HEINRICH DR [DE]; OESTREICH WOLFGANG DR [DE]
Classification:
- international: C07D311/72; A61K31/60
- european: A61K31/60; A61K31/625; C07D311/72
Application number: DE19934333794 19931004
Priority number(s): DE19934333794 19931004

Also published as:

 DE4335928 (A1)

Abstract of DE4333794

The use of esters of acetylsalicylic acid with tocopherols such as alpha-tocopherol, beta-tocopherol, gamma-tocopherol or delta-tocopherol prepared either from natural oils or synthetically, also tocotrienol is suitable, and their pharmaceutically utilisable salts for the production of pharmaceuticals with analgesic, antipyretic effect, for the therapy of pain such as: painful states of the locomotor system, tumour pain, neuralgia, headaches, toothaches, lumbago pain, inflammatory, painful, degenerative articular and extraarticular rheumatic painful disorders, non-rheumatic states of inflammation and pain such as the symptoms accompanying shingles, arthritic deformans, chondropathies, peri-arthritis, states of pain associated with polyneuropathy of diabetogenic, alcoholic hepatic and uraemic origin and fever and inflammations (in general) such as colds, and as prophylaxis of thrombosis such as after a myocardial infarct.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

Offenlegungsschrift
DE 43 33 794 A 1

61 Int. Cl.⁶:
C 07 D 311/72
A 61 K 31/60

21 Aktenzeichen: P 43 33 794.5
22 Anmeldetag: 4. 10. 93
43 Offenlegungstag: 6. 4. 95

DE 43 33 794 A 1

71 Anmelder:
Weischer, Carl Heinrich, Dr., 53115 Bonn, DE;
Oestreich, Wolfgang, Dr., 50825 Köln, DE

74 Vertreter:
Weischer, C., Dr., 53115 Bonn

72 Erfinder:
gleich Anmelder

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

FR 23 14 722
US 44 54 112
Chemical Abstracts: Vol. 84, 1976, Ref. 25708j;
Vol. 76, 1972, Ref. 34105x;

64 Neue Acetyl-Salicylsäure-Derivate zur Bekämpfung von Entzündungs- und Schmerzzuständen sowie zur
Thromboseprophylaxe und -therapie

57 Verwendung von Estern der Acetylsalicylsäure mit Tocopherolen wie beispielsweise alpha-Tocopherol, beta-Tocopherol, gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt, auch Tocotrienol ist geeignet, und deren pharmazeutisch verwendbare Salze zur Herstellung von Arzneimitteln mit analgetischer, antipyretischer Wirkung, zur Therapie von Schmerzen, wie beispielsweise: schmerzhaft Zustände des Bewegungsapparates, Tumorschmerzen, Neuralgien, Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Lumbago-Schmerzen, entzündliche, schmerzhaft, degenerative artikulare und extraartikuläre rheumatische schmerzhaft Erkrankungen, nicht-rheumatische Entzündungs- und Schmerzzustände wie beispielsweise die Begleitsymptome der Erkrankung Zoster (Gürtelrose), Arthrosis deformans, Chondropathien, Periarthritiden, Schmerzzustände im Verlauf der Polyneuropathie diabetogener, alkoholischer hepatischer und urämischer Genese und Fieber und Entzündungen (allgemein) wie beispielsweise Erkältungskrankheiten sowie als Thromboseprophylaxe wie beispielsweise nach einem Herzinfarkt eingesetzt werden.

DE 43 33 794 A 1

Beschreibung

Arzneimittel enthaltend als Wirkstoffkomponente den Ester von Acetylsalicylsäure mit Tocopherolen wie beispielsweise alpha-Tocopherol oder β -Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt oder verestert mit Tocotrienol.

Die Wirkstoffkomponente Tocopherol im Ester

Die Wirkstoffkomponente Tocopherol im Ester erhält essentiell die Funktion aller Zellen auch der des Nervensystems. Die wesentliche Funktion der Tocopherole ist der Schutz von Lipiden vor der Peroxidation. Die Anfälligkeit des menschlichen Organismus für oxidative Schäden, wie z. B. sie im Rahmen der Magenulzerogenese nach längerer Therapie mit Cyclooxygenasehemmern beispielsweise mit Acetylsalicylsäure, vorkommen, hängt mit dem Gleichgewicht zwischen Belastung durch Peroxidation und der ausreichenden Verteidigung durch Antioxidantien, wie beispielsweise durch die Tocopherole, zusammen.

Die Wirkstoffkomponente Acetylsalicylsäure im Ester

Die Wirkstoffkomponente Acetylsalicylsäure im Ester besitzt eine analgetische, antiinflammatorische und antipyretische Wirkung. Die Nebenwirkungen der Acetylsalicylsäure hängen direkt mit ihrem Hauptwirkungsmechanismus, der Prostaglandinsynthetasehemmung zusammen. Die chronische Zufuhr von Acetylsalicylsäure kann aufgrund dieser Nebenwirkungen in Form von Magen- und Darm- Blutungen oder -ulzera gefährlich werden (siehe beispielsweise : Forth, Henschler, Rummel Hrsg.: Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftsverlag, 5 Aufl. 1987, S. 539).

Die Prostaglandinsynthetasehemmung der Acetylsalicylsäure überfordern die körpereigenen Entgiftungsmechanismen (Glutathion).

Aufgabe der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von verbesserten Arzneimitteln mit analgetischer, antiinflammatorischer antipyretischer Wirkung, die eine deutlich reduzierte Magen- oder Darmblutungsvorkommen oder Magen- oder Darmulzerationshäufigkeit sowie reduzierte Zytotoxizität gegenüber der Acetylsalicylsäure alleine verabreicht, aufweist.

Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff den Ester der Acetylsalicylsäure mit Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2 beispielsweise alpha-Tocopherol oder β -Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt oder verestert mit Tocotrienol.

Es wurde überraschend gefunden, daß der Ester der Acetylsalicylsäure mit Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2 wie beispielsweise alpha-Tocopherol oder β -Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt oder verestert mit Tocotrienol im Gegensatz zu Acetylsalicylsäure alleine verabreicht, überraschend weniger magenulzerogen und weniger zytotoxisch ist.

In wäßrigen Lösungen werden vorzugsweise die Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Salzbildnern verwendet.

Die Herstellung des Esters der Acetylsalicylsäure nach Anspruch 1 und 2, verestert mit Tocopherolen wie beispielsweise alpha-Tocopherol oder β -Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt oder verestert mit Tocotrienol sowie deren Salze erfolgt in bekannter Weise, beziehungsweise analog hierzu.

Als Salzbildner für Wirkstoffkomponenten in dem Ester nach Anspruchs 1 und 2 kommen zum Beispiel übliche Basen beziehungsweise Kationen in Frage, die in der Salzform physiologisch verträglich sind. Beispiele hierfür sind: Alkali- oder Erdalkalimetalle, Ammoniumhydroxid, basische Aminosäuren wie Arginin und Lysin, C1-C4-Alkyl oder C1-C4-Oxyalkyl bedeuten wie Mono und Diethanolamin, 1-Amino-2-propanol, 3-Amino-1-propanol; Alkylendiamine mit einer Alkylenkette aus 2 bis 6-C-Atomen wie Ethylendiamin oder Hexamethylentetramin, gesättigte cyclische Aminoverbindungen mit 4-6 Ringkohlenstoffatomen wie Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin, Morpholin; N-Methylglucamin, Kreatin, Trometamol.

Herstellung des Esters

Als Verfahren zur Synthese des Esters nach Anspruch 1 und 2 der Acetylsalicylsäure mit einem Tocopherol durch Umsetzen des Acetylsalicylsäure mit einem Tocopherol beispielsweise dem alpha-Tocopherol lassen sich folgende Methoden nennen: Verwendung von aktiven Carbonsäure-Derivaten wie Säurechloride oder Säureanhydride oder die Verwendung als Aktivator N-Hydroxysuccinimid oder Paranitrophenol u. dgl.; auch ist die Methode, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zur Verwendung geeignet oder beispielsweise die entsprechenden Methoden zur Herstellung eines Esters enthaltend Carbonsäuren wie beschrieben in: Jerry March in: "Advanced organic chemistry, 4.Auflage, Verlag John Wiley & Sons, 1992, S. 395-396" oder in der Patentschrift JP-POS 3-193778.

Herstellungsbeispiel

Beispielsweise kann man nach der Methode beschrieben: Jerry March in: "Advanced Organic Chemistry, 4.Auflage, Verlag John Wiley & Sons, 1992, S. 395-396", den Ester der Acetylsalicylsäure verestert mit

alpha-Tocopherol durch folgende Methode gewinnen:

Man löst beispielsweise alpha-Tocopherol, Acetylsalicylsäure, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (und) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in einer Lösung mit beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Chloroform (oder) 1,2-Dichloräthan und rührt bei Raumtemperatur über 6–12 Stunden (über Nacht).

Anschließend filtriert man den gebildeten Dicyclohexylharnstoff durch Säulenchromatographie o. dgl. ab, um den Ester zu reinigen.

Auf 1 Mol Acetylsalicylsäure kommen 1 Mol DCC und 1 Mol Tocopherol wie beispielsweise alpha-Tocopherol.

Beispielsweise werden 431 mg alpha-Tocopherol, 180,2 mg Acetylsalicylsäure, 206 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 15 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in 5 ml Dichloräthan gelöst, anschließend über 6–12 Stunden (über Nacht) bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert man den gebildeten Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand in etwa 50 ml Äther gelöst, anschließend wäscht man mit 10%iger HCl, entsäuert in wäßriger Lösung in NaHCO₃ und sättigt in wäßriger Lösung an NaCl und trocknet mit Na₂SO₄. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels gewinnt man durch die Reinigung mit Silikagel-Kolonnenchromatographie den Ester enthaltend Acetylsalicylsäure verestert mit alpha-Tocopherol.

BEFUNDE DES ESTERS IN VERSCHIEDENEN TESTMODELLEN

1) Analgesie: Beispielsweise zeigen die Ester nach Anspruch 1 und 2 wie beispielsweise Acetylsalicylsäure verestert mit alpha-Tocopherol im Essigsäure-Writhing-Schmerztest an der Maus, im Randall-Selitto-Entzündungsschmerztest an der Ratte und im Elektroschmerztest an der Maus eine analgetische Wirkung, die derjenigen des Acetylsalicylsäure alleine verabreicht, vergleichbar ist (perorale Applikation).

2) Antiphlogese: Beispielsweise zeigen die Ester nach Anspruch 1 und 2 wie beispielsweise die alpha-Tocopherol verestert mit Acetylsalicylsäure im Carrageenin-Ödem an der Ratte eine antiphlogistische Wirkung, die derjenigen des Acetylsalicylsäure alleine verabreicht, vergleichbar ist (perorale Applikation).

2) Antipyrese: Beispielsweise zeigen die Ester nach Anspruch 1 und 2 wie beispielsweise alpha-Tocopherol verestert mit Acetylsalicylsäure im Hefe-induzierten Fiebermodell an der Ratte eine antipyretische Wirkung, die derjenigen des Acetylsalicylsäure alleine verabreicht, vergleichbar ist (perorale Applikation).

3) verbesserte Magenverträglichkeit der Ester nach Anspruch 1 und 2 gegenüber der Acetylsalicylsäure alleine verabreicht, im Ulkusmodell an der Ratte und Auswertung nach Münchow 1954

4) Die Ester nach Anspruch 1 und 2 zeigen an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute analgetische, antiinflammatorische antipyretische, Thrombozytenaggregations-hemmende Wirkung und verbesserte Magenverträglichkeit sowie geringere Zytotoxizität gegenüber der Acetylsalicylsäure alleine verabreicht:

a) Essigsäure-Writhing-Test an der Maus nach KOSTER et al. Fed.Proc. Bd 18 Seite 412 (1959)

b) MgSO₄-Writhing-Test an der Maus nach GYIRES et al. (Arch. int. pharmacodyn. therap. 267, 131–140, 1984)

c) Hefefieber Modell an der Ratte

d) Elektroschmerztest an der Maus nach Blake, Graeme und Sigg, Med.Exp.9, 146, (1963)

e) RANDALL—SELITTO-Test an der Ratte Randall, L.O. u. Selitto, J.: Arch.Int Pharmacodyn Bd. 111, S. 409–418 (1957)

f) Carrageeninödem an der Ratte

In Anlehnung und Modifikation der Methode von MÖRSDORF et al., Arch.int.Pharmakodyn. 192, 111–127 (1971).

g) Zytotoxizitätsmodell an isolierten Zellen in vitro

Prüfung auf akute Zelltoxizität an Mausfibroblasten L 929 o. Hepatozyten in Anlehnung an die Methode von: LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl., 1989, Seite 164–169.

Prüfung auf akute Zelltoxizität an Hefezellen in vitro nach:

in Anlehnung an die Methode von KOCH, HP: Pharmazie, 42, 531–537 (1992) sowie KOCH et al.: Methods Find Exp Clin Pharmacol 15, 141–152 (1993).

h) Prüfung auf verbesserte Magenverträglichkeit im Ulkus-Modell an der Ratte in Anlehnung an die Methode von JAHN und ADRIAN (Arzneimittelforschung Vol. 19, (1969) S. 36–52) und die Auswertemethode nach MÜNCHOW (Arzneimittelforschung Vol. 4, (1954) S. 341–344).

i) Isoliertes Axon (beispielsweise vom Frosch) invitro zur Charakterisierung der analgetischen Potenz Vergleichende Prüfung auf Beeinflussung des Aktionspotentials durch Acetylsalicylsäure alleine im Vergleich zu den Estern nach Anspruch 1 und 2

j) Thrombozytenaggregation in vitro

Vergleichende Prüfung auf Beeinflussung der Aggregation von Humanthrombozyten in vitro nach Kollagen-, oder Adrenalin- oder ADP-Stimulation bei Vorbehandlung mit Acetylsalicylsäure alleine gegenüber der Vorbehandlung mit den Estern nach Anspruch 1 und 2

PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

Die pharmazeutischen Zubereitungen der Ester nach Anspruch 1 und 2 enthalten im allgemeinen zwischen 1 mg bis 5000 mg vorzugsweise 1 bis 1500 mg insbesondere 1 bis 900 mg als Einzeldosis, beispielsweise Acetylsalicylsäure verestert mit alpha-Tocopherol. Die Wirkstoffe sollen aus den Zubereitungen langsam abgegeben

werden.

Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Salben, Cremes, Pflaster oder in flüssiger Form erfolgen.

Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: alkoholische beziehungsweise wäßrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind zum Beispiel Tabletten, die im allgemeinen zwischen 1 mg und 1500, vorzugsweise zwischen 1—900 mg, insbesondere 1—500 mg oder Lösungen, die im allgemeinen zwischen 1 mg/ml bis 500 mg/ml, vorzugsweise zwischen 1—300 mg/ml, insbesondere 1—100 mg/ml Flüssigkeit aktive Substanzen enthalten.

Tabelle 1

Beispiel für die oralen und parenteralen Dosen für die Schmerztherapie beim Menschen

Substanz nach Anspruch 1 und 2	Einzel-dosis des Esters	max. Tages-dosis des Esters	Appli-kations-häufig-keit
Ester der Acetylsalicylsäure mit alpha-Tocopherol	10 - 1500 mg oral	5000 mg oral	1 - 3
Ester der Acetylsalicylsäure mit alpha-Tocopherol	10 - 900 mg parenteral	3000 mg parenteral	1 - 3

Die Einzeldosis der Ester nach Anspruch 1 und 2 kann beispielsweise liegen:

- bei oraler Arzneiform im allgemeinen zwischen 1 mg—2000 mg, vorzugsweise 1—1000 mg, insbesondere 1 mg—500 mg.
- bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel Intravenös, intramuskulär) im allgemeinen zwischen 5 mg—1500 mg, vorzugsweise 10 mg—900 mg, insbesondere 10—500 mg

Für die Behandlung können zum Beispiel 3 mal täglich 1 bis 2 Tabletten mit einem Gehalt von 100 mg bis 3000 mg wirksamer Substanz der Ester nach Anspruch 1 und 2 oder beispielsweise bei intravenösen Injektion 1 bis 2 mal täglich eine Ampulle/Infusionsflasche von 1 bis 10 ml Inhalt mit 50 mg bis 500 mg Ester nach Anspruch 1 und 2 empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis der Wirksubstanzen nach Anspruch 1 und 2 beispielsweise 200 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll 5000 mg nicht überschreiten.

Die angegebenen Dosismengen der Ester nach Anspruch 1 und 2 beziehen sich stets auf die freien Ester. Falls diese in Form ihrer Salze verwendet wird, sind die angegebenen Dosierungen/Dosierungsbereiche dem höheren Mol-Gewicht entsprechend zu erhöhen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen/Erzeugnisse können vorzugsweise auch zusätzliche Vitamine wie

beispielsweise Pantothensäure und/oder Folsäure enthalten.

Die Ester nach Anspruch 1 und 2 bestehend aus der Acetylsalicylsäure verestert mit Tocopherolen wie beispielsweise alpha-Tocopherol oder β -Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt oder verestert mit Tocotrienol, zeigen beispielsweise an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute analgetische, antiinflammatorische antipyretische Wirkung, Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung und verbesserte Magenverträglichkeit sowie reduzierte Zytotoxizität gegenüber Acetylsalicylsäure alleine verabreicht:

- a) Essigsäure-Writhing-Test an der Maus 10
- b) Randall-Selitto-Test an der Ratte
- c) Carrageenin-Ödem an der Ratte
- d) Elektroschmerztest an der Maus
- e) isoliertes Axon (beispielsweise vom Frosch) invitro
- f) Hefefieber-Test an der Ratte 15
- g) Magenulkusmodell an der Ratte
- h) Hemmung der Phagozytose an Makrophagen in vitro
- i) IC50 an Hefezellen, in vitro Versuch zur Zytotoxizität
- j) Zytotoxizitätstest an Fibroblasten
- k) Thrombozytenaggregation in vitro 20

Als Indikation kommen beispielsweise in Betracht:

Schmerzhafte Zustände des Bewegungsapparates, Tumorschmerzen, Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Lumbago-Schmerzen, entzündliche, schmerzhafte, degenerative artikulare und extraartikuläre rheumatische schmerzhafte Erkrankungen, nicht-rheumatische Entzündungs- und Schmerzzustände wie beispielsweise die Begleitsymptome der Erkrankung Zoster (Gürtelrose), Rheumatische Entzündungen und Schmerzen, Arthrosis deformans, Chondropathien, Periarthritiden, Schmerzzustände im Verlauf der Polyneuropathie diabetogener, alkoholischer hepatischer und urämischer Genese, Neuralgien und Fieber und Entzündungen (allgemein) wie beispielsweise Erkältungskrankheiten, und als Thromboseprophylaxe beispielsweise nach einem Herzinfarkt.

Die oralen Tageseinzeldosen der erfindungsgemäßen Darreichungsformen der Ester für die analgetische, antiinflammatorische oder antipyretische Wirkung bestehen zum Beispiel aus 1 bis 2000 mg vorzugsweise 1 bis 1000 mg insbesondere 10 bis 500 mg Wirkstoff.

Die parenteralen Tageseinzeldosen der erfindungsgemäßen Darreichungsformen der Ester für die analgetische oder antipyretische Wirkung bestehen zum Beispiel aus 1 bis 1500 mg vorzugsweise 1 bis 900 mg insbesondere 10 bis 450 mg Wirkstoff. Die maximale orale Tagesdosis für die Behandlung von Schmerz- und Entzündungszuständen soll für die Ester 5000 mg nicht überschreiten.

Die maximale parenterale Tagesdosis für die Behandlung von Schmerz- und Entzündungszuständen soll für die Ester 5000 mg nicht überschreiten. Die Tagesdosen können in Form einer einmaligen Verabreichung der gesamten Menge oder in Form von 1 bis 6, insbesondere 1—4, Teildosen pro Tag eingesetzt werden.

Im allgemeinen ist eine Verabreichung von 1—3mal, insbesondere 1- bis 2mal täglich, bevorzugt.

Beispielsweise beträgt die parenterale Tageseinzeldosis für die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichungsform der Ester nach Anspruch 1 und 2 900 mg und für die orale Form 900 mg. Vorzugsweise beträgt die parenterale Tageseinzeldosis für die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichungsform der Ester nach Anspruch 1 und 2 600 mg und für die orale Form 600 mg.

Die Arzneimittel, die die Ester bestehend aus den Wirkstoffkomponenten nach Anspruch 1 und 2 enthalten, können zum Beispiel in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen oder Dragees, Granulaten, Pellets, Pflaster, Lösungen oder Emulsionen oder Salben oder Cremes formuliert werden, wobei die Wirkstoffe jeweils gegebenenfalls mit entsprechenden Hilfs- und Trägerstoffen kombiniert werden.

Die Dosierungseinheit der Arzneimittel oder einem therapeutisch verwendbaren Salz derselben kann beispielsweise enthalten:

- a) bei oralen Arzneiformen:
1 bis 3000 mg, vorzugsweise 10 bis 1500 mg, insbesondere 10 bis 900 mg des Esters enthaltenden Wirkstoffe nach Anspruch 1 und 2. Die Dosen können beispielsweise 1- bis 4mal, vorzugsweise 1- bis 3mal, insbesondere 1—2mal täglich verabreicht werden. Jedoch soll eine orale Gesamtdosis der 5000 mg und eine parenterale Gesamtdosis von 5000 mg pro Tag für die Behandlung von Schmerz- und Entzündungszuständen nicht überschritten werden. 55
- b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär oder intraartikulär): 1 bis 1500 mg, vorzugsweise 15 bis 900 mg, insbesondere 20 bis 500 mg.
Die Dosen können beispielsweise 1- bis 4mal, vorzugsweise 1- bis 3mal, insbesondere 1—2mal täglich verabreicht werden. 60
- c) bei Arzneiformen zur Applikation auf die Haut und Schleimhäute (zum Beispiel als Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Salben, Cremes, Pflaster und so weiter) in dem Ester:
10 bis 900 mg, vorzugsweise 40 bis 450 mg, insbesondere 50 bis 250 mg. Diese Dosen können beispielsweise 1- bis 6mal, vorzugsweise 1- bis 4mal, insbesondere 1- bis 3mal täglich verabreicht werden. 65

Falls Lösungen verwendet werden, werden die Ester bestehend aus den Wirkstoffkomponenten nach Anspruch 1 und 2 d. h. Acetylsalicylsäure mit Tocopherolen wie beispielsweise alpha-Tocopherol oder β -Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt,

auch Tocotrienol ist geeignet, und die in der Lösung oder Mischung enthaltenen Vitamine vorzugsweise in Form eines Salzes eingesetzt. Selbstverständlich können auch galenische Zubereitungen hergestellt werden, welche die oben angegebenen Dosierungseinheiten 2- bis beispielsweise 6mal enthalten.

Die Ester nach Anspruch 1 und 2 d. h. die Ester der Acetylsalicylsäure mit den Tocopherolen, wie beispielsweise alpha-Tocopherol oder beta-Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt, auch Tocotrienol ist geeignet, sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können. Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2 (1961), Seite 72 ff.; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg (1989).

Im übrigen wird auf das folgende Standardwerk verwiesen: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978. Die Applikation der Ester nach Anspruch 1 und 2 bestehend aus den Wirkstoffkomponenten Acetylsalicylsäure verestert mit Tocopherolen, wie beispielsweise alpha-Tocopherol oder beta-Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt, auch Tocotrienol ist geeignet, beziehungsweise der Arzneimittel kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in das Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral, pulmonal, nasal, lingual, intravenös, intraarteriell, intrakardial, intramuskulär, intraperitoneal, intracutan, subcutan.

Bei den parenteralen Zubereitungsformen handelt es sich insbesondere um sterile beziehungsweise sterilisierte Erzeugnisse.

Die Tocopherele wie beispielsweise alpha-Tocopherol, beta-Tocopherol, gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt, auch Tocotrienol ist geeignet, kann in dem Ester mit Acetylsalicylsäure in Form ihrer Salze verwendet werden und es kann der Salzbildner auch im Überschuß eingesetzt werden, das heißt in einer höheren Menge als äquimolar.

Beispiele für die Träger- und Hilfsstoffe sind Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchsucker, Lecithin, Pektin, Stärke (zum Beispiel Maisstärke oder Amylose), Cyclodextrine und Cyclodextrinderivate, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Gummi arabicum, Alginsäure, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kieselsäure (zum Beispiel kolloidale), Cellulose, Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseether, bei denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit niederen gesättigten aliphatischen Alkoholen und/oder niederen gesättigten aliphatischen Oxyalkoholen verethert sind, zum Beispiel Methoxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat) Fettsäuren sowie Magnesium-, Calcium- oder Aluminiumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnußöl, Rizinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl, jeweils auch hydriert); Glycerinester und Polyglycerinester aus gesättigten Fettsäuren $C_{12}H_{24}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$ und deren Gemische, wobei die Glycerin-Hydroxygruppen vollständig oder auch nur teilweise verestert sind (zum Beispiel Mono-, Di- und Triglyceride) pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole und Polyglykole wie Polyethylenglykole (Molekulargewichtsbereich zum Beispiel 300 bis 3000) sowie Derivate hiervon, Polyethylenoxid, Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-Atome, insbesondere 10–18 C-Atome) mit einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diethylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit und so weiter, die gegebenenfalls auch verethert sein können, Ester der Zitronensäure mit primären Alkoholen, Essigsäure, Harnstoff, Benzylbenzoat, Dioxolane, Glycerinformale, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyglykoether mit C1-C12-Alkoholen, Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelviskose Polydimethylsiloxane), Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Magnesiumcarbonat und ähnliche. Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Stoffe in Frage, die den Zerfall bewirken (sogenannte Sprengmittel) wie: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarboxymethylcellulose oder mikrokristalline Cellulose. Ebenfalls können bekannte Hüllstoffe verwendet werden. Als solche kommen beispielsweise in Frage: Polymerisate sowie Copolymerisate der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure und/oder deren Ester; Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an Ammoniumgruppen (zum Beispiel Eudragit® RS), Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern und Trimethylammoniummethacrylat (zum Beispiel Eudragit® RL); Polyvinylacetat; Fette, Öle, Wachse, Fettalkohole; Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder -acetatsuccinat; Cellulose-acetatphthalat Stärke-acetatphthalat sowie Polyvinylacetatphthalat; Carboxymethylcellulose; Methylcellulosephthalat, Methylcellulosesuccinat, -phthalatsuccinat sowie Methylcellulosephthalsäurehalbester; Zein; Ethylcellulose sowie Ethylcellulosesuccinat; Schellack, Gluten; Ethylcarboxyethylcellulose; Ethacrylat-Maleinsäure-anhydrid-Copolymer; Maleinsäureanhydrid-Vinylmethylether-Copolymer; Styrol-Maleinsäure-Copolymerisate; 2-Ethyl-hexyl-acrylatmalein-säureanhydrid; Crotonsäure-Vinylacetat-Copolymer; Glutaminsäure/Glutaminsäureester-Copolymer; Carboxymethylethyl-celluloseglycerinmono-octanoat, Celluloseacetatsuccinat, Polyarginin. Als Plastifizierungsmittel für Hüllstoffe können in Frage kommen:

Citronen- und Weinsäureester (Acetyltriethylcitrat, Acetyltributyl-, Tributyl-, Triethyl-citrat); Glycerin und Glycerinester (Glycerindiacetat, triacetat, acetylierte Monoglyceride, Rizinusöl); Phthalsäureester (Dibutyl-, Diamyl-, Diethyl-, Dimethyl-, Dipropyl-phthalat), Di-(2-Methoxy- oder 2-ethoxyethyl)-phthalat, Ethylphthalat, Diethyl-, Diethyl-, Diethylglycolat und Butylglycolat; Alkohole (Propylenglycol, Polyethylenglycol verschiedene Kettenlängen), Adipate (Diethyl-adipat, Di-(2-Methoxy- oder 2-ethoxyethyl)-adipat); Benzophenon; Diethyl-

und Dibutylsebacat, Dibutylsuccinat, Dibutyltartrat; Diethylenglycoldipropionat; Ethylenglykoldiacetat, -dibutyrat, -dipropionat; Tributylphosphat, -Tributyrin, Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Polysorbate wie Polysorbat 80); Sorbitanmonooleat.

Zur Herstellung von Lösungen oder Suspensionen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel Alkohole (Ethanol, Propanol, Isopropanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole und deren Derivate, Fettalkohole, Partialester des Glycerins), Öle (zum Beispiel Erdnußöl, Olivenöl, Sesamöl, Mandelöl, Sonnenblumen-Öl, Sojabohnenöl, Ricinusöl), Paraffine, Dimethylsulfid, Triglyceride und ähnliche.

Für injizierbare Lösungen oder Suspensionen kommen zum Beispiel nicht-toxische parenteral verträgliche Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel: Wasser, 1,3-Butandiol, Ethanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole in Mischung mit Wasser, Glycerol, Ringer's Lösung, isotonische Kochsalzlösung oder auch gehärtete Öle einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride oder Fettsäuren wie Oleinsäure.

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emulgatoren, verwendet werden. Als Lösungsvermittler und Emulgatoren kommen beispielsweise in Frage: Polyvinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitantriioleat, Phosphatide, wie Lecithin, Acacia, Tragant, polyoxyethyliertes Sorbitanmonooleat und andere ethoxylierte Fettsäureester des Sorbitan, polyoxyethylierte Fette, polyoxyethylierte Oleotriglyceride, -linolisierte Oleotriglyceride, Polyethylenoxyd-Kondensationsprodukte von Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fettsäuren oder auch 1-Methyl-3-(2-hydroxyethyl)imidazolidon-(2). Polyoxyethyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden Stoffe Polyoxyethylenketten enthalten, deren Polymerisationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und insbesondere zwischen 10 bis 20 liegt.

Solche polyoxyethylierten Stoffe können beispielsweise durch Umsetzung von Hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen (beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte Verbindungen wie zum Beispiel solchen, die Ölsäurereste enthalten) mit Ethylenoxyd erhalten werden (zum Beispiel 40 Mol Ethylenoxyd pro 1 Mol Glycerid). Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnußöl, Rizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl.

Siehe auch Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, S. 191—195.

Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Geschmackskorrigentien, Süßmitteln, Farbstoffen, Antioxydantien und Komplexbildnern und dergleichen möglich. Als Komplexbildner kommen beispielsweise in Frage: Chelatbildner wie Ethylendiamino-tetraessigsäure, Nitrilotriessigsäure, Diethylentriaminpentaessigsäure sowie deren Salze. Weiterhin kommen als Komplexbildner auch solche in Frage, die Ester nach Anspruch 1 und 2 in einem Hohlraum einschließen. Beispiele hierfür sind Harnstoff, Thioharnstoff, Cyclodextrine, Amylose. Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung des Wirkstoffmoleküls mit physiologisch verträglichen Basen oder Puffern auf einen pH-Bereich von ca. 6 bis 9 einzustellen. Im allgemeinen wird ein möglichst neutraler bis schwach basischer (bis pH 8) pH-Wert bevorzugt.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriumsulfit, Natriumhydrogensulfit, Natriummetabisulfit, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, -myristat, -stearat, Gallussäure, Gallussäure-alkylester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajarsäure, Ubichinon, Flavonoide oder Isoflavonoide, Tocopherole sowie Synergisten (Stoffe, die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, beispielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure Ethylendiaminotetra-essigsäure, Citrate, Tartrate) zur Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die antioxygene Wirkung der Antioxydantien erheblich.

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbinsäure, p-Hydroxybenzoesäureester (zum Beispiel Niederalkylester), Benzoesäure, Natriumbenzoat, Trichlorisobutylalkohol, Phenol, Kresol, Benzethoniumchlorid, Chlorhexidin und Formalinderivate in Betracht.

Kurze Beschreibung der in der Anmeldung besonders erwähnten pharmakologischen Testmethoden

a) Essigsäure-Writhing-Test an der Maus

In Anlehnung an KOSTER erhalten weibliche Mäuse 0,1 ml einer 1%igen Essigsäure- bzw. einer 2%igen Magnesiumsulfatlösung intraperitoneal injiziert, worauf die Tiere in unregelmäßigen Abständen eine charakteristische Streckbewegung zeigen. Durch Analgetika läßt sich die Häufigkeit der Streckbewegungen dosisabhängig vermindern. Die Anzahl der Streckbewegungen jeder Maus binnen 4 Minuten wurde 30 min. nach Substanzgabe registriert, für jede Gruppe ermittelt und in Prozent gegenüber der Kontrollgruppe ausgedrückt. Als ED₅₀ gilt die Dosis, die die Streckhäufigkeit um 50% senkt. Die Berechnung wird mittels linearer Regression durchgeführt.

b) Randall-Selitto-Test an der Ratte

In Anlehnung an RANDALL und SELITTO erhalten männliche Ratten 0,1 ml einer 1%igen Carrageenin-Suspension in die rechte Hinterpfote subplantar injiziert. 2,5 Stunden danach werden die Prüfsubstanzen in Methocel peroral mittels Schlundsonde appliziert. 30 Minuten nach Substanzgabe wird die Schmerzschwelle als Druck auf die entzündete Pfote in Gramm gemessen. Als Kriterium gilt die Abwehrreaktion der Tiere. Die Substanzwirkung wird als Erhöhung der Schmerzschwelle gegenüber der Kontrollgruppe berechnet. Als ED₅₀ gilt die Dosis, die die Schmerzschwelle um 50% erhöht. Die Berechnung wird mittels linearer Regression durchgeführt.

c) Carrageenin-Ödem an der Ratte

Die Untersuchung erfolgt am Carrageenin-Ödem der Rattenpfote in Anlehnung und Modifikation der Metho-

de von MÖRSDORF et al. (Arch. int. Pharmacodyn. 192, 111-127 (1971)). Im Unterschied zur Methode von MÖRSDORF et al. werden die Rattenpfoten volumetrisch durch Wasserimmersion gemessen und nicht abgesetzt. Die antiphlogistische Wirkung wird z. B. als Ödemhemmung in Prozent gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe angegeben. Es wird bei sämtlichen Versuchen die Testsubstanz oder Plazebosubstanz oral appliziert. Die Substanzen werden 1 Stunde vor Auslösung der Entzündung oral verabreicht. Die ED₅₀ ist die Dosis in mg/kg Körpergewicht, bei der rechnerisch eine 50%ige Hemmung des Pfotenödems vorliegt. Die Berechnung (ED₅₀) erfolgt mittels linearer Regression.

d) Elektroschmerztest an der Maus

In Anlehnung an BLAKE und GRAEME werden männliche Mäuse einzeln in eine Arena gebracht, in der sie durch das Bodengitter mit einem Rechteckstrom gereizt werden. Die Stromstärke wird solange erhöht, bis die Tiere mit Lautäußerung (Vokalisation) reagieren. Die analgetische Wirkung wird als Erhöhung der Schmerzschwelle (in mA) gegenüber einer mit Blindlösung behandelten Kontrollgruppe in Prozent ausgedrückt. Als ED₅₀ wird die Dosis bestimmt, welche die Schmerzschwelle um 50% erhöht. Die Berechnung (ED₅₀) erfolgt mittels linearer Regression.

e) Hefefieber-Test an der Ratte

Ratten erhalten eine Pyrogensuspension (z. B. Hefesuspension) i.m. oder s.c. appliziert. Am Tag danach wird mehrmals rektal die Temperatur der Tiere kontrolliert bis maximal 6 Stunden. Die Applikation der Testsubstanzen erfolgt p.o. oder i.p. Als ED₅₀ gilt die Dosis, die die Temperatur der Tiere um 50% senkt gegenüber mit einer Blindlösung behandelten Kontrollgruppe. Die Berechnung (ED₅₀) erfolgt mittels linearer Regression.

f) Magenukulusmodel an der Ratte

Der ulzerogene Effekt wird in Anlehnung und Modifikation der Methode von JAHN und ADRIAN (Arzneimittelforschung Vol. 19 (1969) S. 36—52 untersucht. Die Versuchstiere, männliche Albinoratten, erhielten peroral mit der Schlundsonde die Testsubstanzen verabreicht. 24 Stunden später wurden die Tiere getötet und die Mägen nach der Methode von MÜNCHOW (Arzneimittelforschung Vol. 4, (1954) S. 341—344) auf ulzerogene Läsionen untersucht und ausgewertet. Die Größe der ulzerogenen Veränderungen wurde entsprechend der Methode von MÜNCHOW (Arzneimittelforschung Vol. 4, (1954) S. 341—344) klassifiziert. Es wurden die prozentuale Hemmung des Ulkusindex durch die Testsubstanzen und zusätzlich die ID₅₀ mittels linearer Regression berechnet.

g) Thrombozytenaggregation invitro

Der Einfluß der Testsubstanzen wurde nach der Methode von L. HALLMANN in: "Klinische Chemie und Mikroskopie", Verlag Georg Thieme Stuttgart — New York 11. Auflage, (1980), S. 426 durchgeführt. Die Testsubstanzen wurden 5 Minuten vor Thrombozytenaggregationsstimulation durch ADP oder Kollagen oder Adrenalin gelöst in 50 Mikroliter dem Testansatz zugesetzt. Die Aggregationshemmwirkung der Testsubstanzen wurde in % Hemmung der maximalen Thrombozytenaggregation durch die Stimulatoren ADP oder Kollagen oder Adrenalin ausgedrückt. Es wurde die IC₅₀ mittels linearer Regression berechnet.

h) IC₅₀ an Hefezellen, in vitro Versuch zur Zytotoxizität

Die Versuche wurden in Anlehnung an die Methode von KOCH, HP: Pharmazie, 42, 531—537 (1992) sowie KOCH et al.: Methods Find Exp Clin Pharmacol 15, 141—152 (1993) durchgeführt. Es wurde die IC₅₀ mittels linearer Regression berechnet.

PHARMAZEUTISCHE BEISPIELE

Beispiel 1

Suppositorien mit 250 mg dem Ester enthaltend Acetylsalicylsäure verestert mit alpha-Tocopherol 5 g Ascorbylpalmitat und 5 g Oxyne LM (Oxyne LM ist ein handelsüblicher Zusatzstoff für Fette und fetthaltige Lebensmittel. Er stellt eine hellbraune bis braune, wachsartige Masse dar, die beim Erwärmen auf 55°C zu einer klaren braunen Flüssigkeit schmilzt und enthält — Tocopherol, Ascorbylpalmitat, Citronensäure und Lecithin.) (E. Merck, Darmstadt) werden in 175 g geschmolzenem Hartfett (Hartfett ist ein Gemisch von Mono-, Di- und Triglyceriden der gesättigten Fettsäuren von C₁₀H₂₀O₂ bis C₁₈H₃₆O₂) suspendiert. Anschließend wird der Ester bestehend aus 25 g Ester des Tocopherolacetylsalicylat zugemischt und die Mischung nach Homogenisierung in Hohlzellen zu 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt. Vor dem Verschließen werden die Hohlzellen mit Stickstoff begast.

Ein Suppositorium vom Gewicht 2,1 g enthält 250 mg den Ester des Acetylsalicylsäure verestert mit alpha-Tocopherol

In gleicher Weise können Suppositorien mit Estern bestehend aus Acetylsalicylsäure verestert mit den Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2 hergestellt werden, wenn statt dem alpha-Tocopherol im Ester die gleiche Menge an anderen Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2 eingesetzt wird.

Beispiel 2

Kapseln mit 308 mg Estern enthaltend Acetylsalicylsäure verestert mit α -Tocopherol
Mit 200 g des Esters werden 595 g Miglyol®-Neutralöl (Miglyol® ist ein handelsübliches Gemisch von mittelkettigen Triglyceriden) und 100 g Sorbitsirup, 25 g Glycerol hinzugemischt und die Mischung in Kapseln der Größe 00 gegeben. Eine Kapsel vom Gewicht 1,42 g enthält 308 mg Ester des Acetylsalicylsäure verestert mit α -Tocopherol.

In gleicher Weise können Kapseln mit dem Ester der Acetylsalicylsäure mit anderen Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2 hergestellt werden, wenn statt des Esters des Acetylsalicylsäure verestert mit α -Tocopherol im Ester die gleiche Menge mit anderen Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2 eingesetzt werden.

Beispiel 3

Ampullen mit 100 mg Ester des Acetylsalicylsäure verestert mit α -Tocopherol in 2 ml
500 g Ester enthaltend Acetylsalicylsäure verestert mit α -Tocopherol in einer Mischung aus 8 Liter Wasser für Injektionszwecke und 200 g 1,2-Propylenglykol unter Rühren gelöst. Die Lösung wird mit Wasser für Injektionszwecke auf 10 Liter aufgefüllt und anschließend durch ein Membranfilter der Porenweite 0,2 μ m mit Glasfaservorfilter filtriert. Das Filtrat wird unter aseptischen Bedingungen zu 2 ml in sterilisierte 2 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält in 2 ml Injektionslösung 100 mg Ester des Tocopherolacetylsalicylats. In gleicher Weise können Ampullen mit Estern des Acetylsalicylsäure mit anderen Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2 hergestellt werden, wenn statt des Esters des Acetylsalicylsäure verestert mit dem α -Tocopherol im Ester die gleiche Menge der anderen Tocopherole nach Anspruch 1 und 2 eingesetzt werden.

Beispiel 4

Tabletten mit 123 mg Estern enthaltend Acetylsalicylsäure verestert mit α -Tocopherol

1050 g Ester enthaltend Acetylsalicylsäure verestert mit α -Tocopherol werden mit 550 g mikrokristalliner Cellulose gleichmäßig verrieben. Nach dem Sieben der Mischung werden 250 g Stärke (Starch 1500/Colorcon), 682,5 g Lactose, 15 g Magnesiumstearat und 2,5 g hochdisperses Siliciumdioxid zugemischt und die Mischung zu Tabletten vom Gewicht 300,0 mg verpreßt.

Eine Tablette enthält 123 mg Ester des Tocopherolacetylsalicylats.

In gleicher Weise können Tabletten mit Estern aus Acetylsalicylsäure und anderen Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2 hergestellt werden, wenn statt des Esters des Acetylsalicylsäure verestert mit der α -Tocopherol im Ester die gleiche Menge der anderen Tocopherole nach Anspruch 1 und 2 eingesetzt werden.

Gegebenenfalls können die Tabletten nach üblichen Verfahren mit einem magensaftlöslichen oder magensaft-permeablen Filmüberzug versehen werden.

Beispiel 5

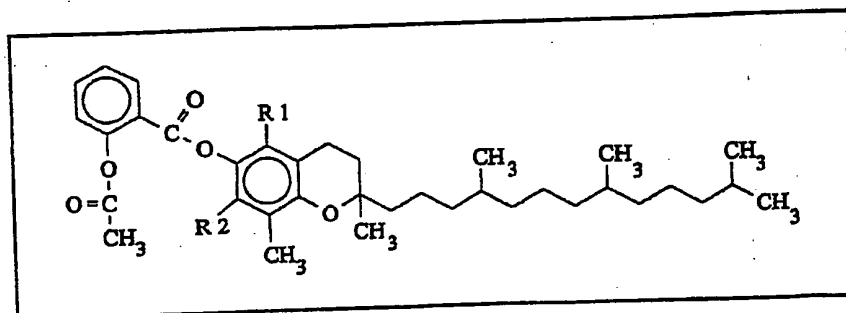
Salbe mit 2% Ester enthaltend die Wirkstoffkomponenten Acetylsalicylsäure verestert mit α -Tocopherol

20 g des Esters enthaltend die Wirkstoffkomponenten Acetylsalicylsäure verestert mit α -Tocopherol mit 400 g Vaselinum album und 100 g Sorbitol 70% und 100 g Alcohol cetylicus et stearylicus und 360 g Wollwachs vermischt. Diese Mischung wird nach Homogenisierung unter sterilen Bedingungen in 50 g Tuben abgefüllt. Die Salbe enthält 2% Ester enthaltend die Wirkstoffkomponenten Acetylsalicylsäure verestert mit α -Tocopherol. In gleicher Weise können Salben mit Estern aus Acetylsalicylsäure und anderen Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2 hergestellt werden, wenn statt des Esters des Acetylsalicylsäure verestert mit der α -Tocopherol im Ester die gleiche Menge der anderen Tocopherole nach Anspruch 1 und 2 eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff Ester der Acetylsalicylsäure, die verestert ist mit Tocopherolen wie beispielsweise α -Tocopherol oder β -Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt oder verestert mit Tocotrienol.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Ester enthaltend Acetylsalicylsäure, die verestert ist mit Tocopherolen wie beispielsweise α -Tocopherol, nach Formel 1, wobei R1 und R2 jeweils Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeuten, wobei es sich auch gleichzeitig um Wasserstoff oder eine Methylgruppe handeln kann, oder verestert mit β -Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt oder verestert mit Tocotrienol.



3. Arzneimittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Ester enthaltend Acetylsalicylsäure, die verestert ist mit Tocopherolen wie beispielsweise alpha-Tocopherol oder beta-Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt oder verestert mit Tocotrienol, und, daß die Arzneimittel nach Anspruch 1 und 2 pharmazeutisch übliche Träger-, Hilfs- und/oder Verdünnungsmittel und/oder Stabilisatoren und/oder Lösungsvermittler enthalten und zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird.

4. Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisatoren — beziehungsweise Lösungsvermittler folgende Stoffe verwendet werden:

aliphatische C2—C4-Alkohole, die eine, zwei oder drei Hydroxylgruppen enthalten, Polyethylenglykole mit Molgewichten zwischen 200 bis 600 übliche physiologische verträgliche organische Amide, natürliche alpha-Aminosäuren, aliphatische Amine, Hydroxyethyltheophyllin, Trometamol, Diethylenglykolmono-methylether.

5. Arzneimittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Therapie von Schmerzen, wie beispielsweise: Schmerzhafte Zustände des Bewegungsapparates, Tumorschmerzen, Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Lumbago-Schmerzen, entzündliche, schmerzhafte, degenerative artikuläre und extraartikuläre rheumatische schmerzhafte Erkrankungen, nicht-rheumatische Entzündungs- und Schmerzzustände wie beispielsweise die Begleitsymptome der Erkrankung Zoster (Gürtelrose), Arthrosis deformans, Chondropathien, Periarthritiden, Rheumatische Schmerzen und Entzündungen, Schmerzzustände im Verlauf der Polyneuropathie diabetogener, alkoholischer hepatischer und urämischer Genese, Neuralgien und Fieber und Entzündungen (allgemein) wie beispielsweise Erkältungskrankheiten und als Thromboseprophylaxe beispielsweise nach einem Herzinfarkt eingesetzt werden.

6. Arzneimittel nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff (d. h. der Ester) enthaltend die veresterten Wirkstoffkomponenten nach Anspruch 1 und 2 in einer Menge von 1 bis 5000 mg vorliegt.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man in dem Ester von Acetylsalicylsäure mit Tocopherolen beispielsweise mit alpha-Tocopherol oder beta-Tocopherol oder gamma-Tocopherol oder delta-Tocopherol entweder aus natürlichen Ölen oder synthetisch hergestellt oder verestert mit Tocotrienol, ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon zusammen mit üblichen Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise 20 bis 80°C, verestert und/oder vermischt beziehungsweise homogenisiert und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung oder Mischung zur Herstellung von Zubereitungen, die in der Dosierungseinheit 1 mg bis 5000, vorzugsweise 1 bis 1500 mg, insbesondere 1 bis 900 mg des Esters oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz des Esters enthalten, in Hohlzellen entsprechender Größe ausgießt, zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln entsprechender Größe abfüllt oder granuliert und dann gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abfüllt.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels dadurch gekennzeichnet, daß man die unter den Ansprüchen 1 und 2 aufgeführten Komponenten des Esters oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon mit einem oder mehreren der folgenden Stoffe: Stärke, Cyclodextrin, Harnstoff, Cellulose, Lactose, Formalin-Casein, modifizierte Stärke, Magnesiumstearat, Magnesiumaspartrat, Calciumhydrogenphosphat, Kieselsäure, Talkum vermischt, die erhaltene Mischung gegebenenfalls mit einer wäßrigen Lösung, die als Bestandteil mindestens Gelatine, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat und/oder Polyoxyethylensorbitanmonooleat enthält, granuliert, das Granulat gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben genannten Hilfsstoffe homogenisiert, und die Mischung zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abfüllt, wobei die Tabletten oder Kapseln in der Dosierungseinheit jeweils 1 mg bis 5000, vorzugsweise 1 bis 1500 mg insbesondere 1 bis 900 mg den Ester nach Anspruch 1 und 2 oder ein Salz hiervon enthalten.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff des Anspruchs 1 und 2 d. h. den Ester der Acetylsalicylsäure mit Tocopherolen oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon bei einer Temperatur zwischen 20 bis 120°C, und oder gegebenenfalls in Gegenwart eines oder mehrerer Emulgatoren und/oder Komplexbildnern mit mindestens einem der folgenden Stoffe homogenisiert und/oder emulgiert: Wasser, Glycerin, Paraffin, Vaseline, aliphatischer Alkohol

mit 12 bis 25 C-Atomen, aliphatische Monocarbonsäure mit 15 bis 20 C-Atomen, Sorbitanmono-palmitat, Polyoxyethylen-polyolfettsäureester, ein- oder mehrwertiger niedrigmolekularer aliphatischer Alkohol, Fettsäureglycerid, Wachs, Silikon, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels (Lösung, Emulsion, Suspension), dadurch gekennzeichnet, daß man den Ester der Acetylsalicylsäure mit Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon bei Temperaturen zwischen 20 und 100° C sowie gegebenenfalls in Anwesenheit eines Komplexbildners und/oder eines Emulgators in Wasser, physiologisch unbedenklichen Alkoholen, Ölen oder Dimethylsulfoxid oder Mischungen hiervon auflöst, und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung mit soviel Wasser, Alkohol, Dimethylsulfoxid oder Öl auffüllt, daß die Endlösung, Endsuspension oder Emulsion 0,5—50 insbesondere 0,5—20 Gewichtsprozent an Wirkstoff den Ester aus den Wirkstoffkomponenten nach Anspruch 1 und 2 enthält.

11. Verwendung eines Esters der Acetylsalicylsäure mit Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2 und deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln.

12. Verwendung eines Esters der Acetylsalicylsäure mit Tocopherolen nach Anspruch 1 und 2, sowie deren pharmazeutisch verwendbare Salze, dadurch gekennzeichnet, daß Arzneimittel zur Bekämpfung von Schmerz- und Entzündungs-Erkrankungen und Fieber sowie als Thromboseprophylaxe beispielsweise nach einem Herzinfarkt hergestellt werden.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65